

· 论著 ·

# 维持性血液透析患者认知障碍情况及其影响因素：一项多中心横断面研究

丁梓峻<sup>1</sup>，周南男<sup>1</sup>，罗星<sup>2</sup>，罗洁羽<sup>1</sup>，郝文娟<sup>1</sup>，张春江<sup>1</sup>，金鑫<sup>3</sup>，赵丹<sup>1\*</sup>

1.832000 新疆维吾尔自治区石河子市，石河子大学第一附属医院

2.832000 新疆维吾尔自治区石河子市，石河子大学医学院生化教研室

3.832000 新疆维吾尔自治区石河子市人民医院

\* 通信作者：赵丹，副主任医师；E-mail: 1057293164@qq.com

**【摘要】 背景** 了解维持性血液透析（MHD）患者认知障碍的情况及影响因素可能对提高 MHD 患者生活质量，减轻家属与社会负担有较大帮助。**目的** 调查 MHD 患者的认知障碍情况，并探究其可能的影响因素。**方法** 采用方便抽样，选取 2023 年 4 月—2024 年 4 月在石河子市 3 家血透中心（包括石河子大学第一附属医院肾病内科、石河子市人民医院肾病内科、朗肾血液透析中心）行 MHD 的患者。采集患者的人口学特征、认知障碍程度、睡眠情况、独立生活能力、血清  $\alpha$ -Klotho、 $\beta$ -Klotho、FGF-23 水平及其他常见实验室检查指标。以蒙特利尔认知量表（MoCA）评估认知功能，阿森斯失眠量表（AIS-8）评估睡眠情况，功能活动问卷（FAQ）评估独立生活能力，通过 Elisa 法测血清  $\alpha$ -Klotho、 $\beta$ -Klotho、FGF-23 水平，以单因素及多因素 Logistic 回归分析筛选影响因素，通过受试者工作特征曲线（ROC 曲线）验证影响因素对认知障碍的预测价值，并绘制列线图。**结果** 共调查 MHD 患者 276 例，认知障碍发生率为 76.4%（211/276），其中轻度认知障碍患者 145 例，中度认知障碍患者 66 例。近一半患者存在可疑失眠（21.4%）或失眠（25.4%）。无独立生活能力的患者占 14.9%（41/276）。多因素 Logistic 回归分析结果显示，年龄（ $OR=1.038$ ， $95\%CI=1.004\sim1.072$ ）、睡眠障碍（ $OR=1.179$ ， $95\%CI=1.051\sim1.322$ ）是 MHD 患者发生认知障碍的危险因素（ $P<0.05$ ）。高水平血清  $\alpha$ -Klotho（ $OR=0.996$ ， $95\%CI=0.994\sim0.998$ ）、高水平血清  $\beta$ -Klotho（ $OR=0.750$ ， $95\%CI=0.661\sim0.852$ ）、高受教育年限（ $OR=0.800$ ， $95\%CI=0.699\sim0.915$ ）是 MHD 患者发生认知障碍的保护因素（ $P<0.05$ ）。ROC 曲线下面积（AUC）显示，年龄（ $AUC=0.732$ ， $95\%CI=0.667\sim0.797$ ）、睡眠障碍（ $AUC=0.710$ ， $95\%CI=0.638\sim0.783$ ）、 $\alpha$ -Klotho（ $AUC=0.774$ ， $95\%CI=0.709\sim0.839$ ）、 $\beta$ -Klotho（ $AUC=0.741$ ， $95\%CI=0.663\sim0.819$ ）、受教育年限（ $AUC=0.718$ ， $95\%CI=0.647\sim0.789$ ）对于 MHD 患者认知障碍的发生均具有预测价值。年龄、睡眠障碍、血清  $\alpha$ -Klotho、血清  $\beta$ -Klotho、受教育年限联合（ $P=-0.004\times\alpha$ -Klotho-0.287 $\times\beta$ -Klotho+0.370 $\times$ 年龄-0.223 $\times$ 受教育年限+0.165 $\times$ AIS-8 评分+6.658）预测 MHD 患者发生认知障碍的 AUC 为 0.894（ $95\%CI=0.851\sim0.937$ ， $P<0.001$ ），灵敏度为 82.9%，特异度为 78.5%。**结论** MHD 患者认知障碍患病率较高，占 76% 左右，且年龄、睡眠障碍、受教育年限、 $\alpha$ -Klotho、 $\beta$ -Klotho 水平是重要的影响因素。医护人员及病人家属应提高对 CI 的认识，对重点患者积极开展筛查和干预工作，以改善患者的生活质量，减轻患者的家庭和社会负担。

**【关键词】** 维持性血液透析；认知障碍； $\alpha$ -Klotho； $\beta$ -Klotho；影响因素分析；多中心研究

**【中图分类号】** R 459.5 R 741 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0425

## Cognitive Impairment in Patients on Maintenance Hemodialysis and Its Influencing Factors: a Multicenter Cross-sectional Study

DING Zijun<sup>1</sup>, ZHOU Nannan<sup>1</sup>, LUO Xing<sup>2</sup>, LUO Jieyu<sup>1</sup>, HAO Wenjuan<sup>1</sup>, ZHANG Chunjiang<sup>1</sup>, JIN Xin<sup>3</sup>, ZHAO Dan<sup>1\*</sup>

1.Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Shihezi University, ShiHeZi 832000, China

2.Department of Biochemistry, School of Medicine, Shihezi University, ShiHeZi 832000, China

**基金项目：**兵团指导性科技计划项目（2022ZD088）；石河子大学校级课题（ZZC201944A）

**引用本文：**丁梓峻，周南男，罗星，等. 维持性血液透析患者认知障碍情况及其影响因素：一项多中心横断面研究 [J]. 中国全科医学，2025. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0425. [Epub ahead of print] [www.chinagp.net]

DING Z J, ZHOU N N, LUO X, et al. Cognitive impairment in patients on maintenance hemodialysis and its influencing factors: a multicenter cross-sectional study [J]. Chinese General Practice, 2025. [Epub ahead of print]

© Editorial Office of Chinese General Practice. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license.

3. Shihezi People's Hospital, ShiHeZi 832000, China

\*Corresponding author: ZHAO Dan, Associate chief physician; Email: 1057293164@qq.com

**【Abstract】 Background** Understanding the condition and influencing factors of cognitive impairment in maintenance hemodialysis (MHD) patients could significantly enhance their quality of life while alleviating the burden on their families and society. **Objective** Investigate the status of cognitive impairment in MHD patients and explore the possible influencing factors. **Method** Using convenience sampling, we selected MHD patients from three hemodialysis centers (Including the Department of Nephrology at the First Affiliated Hospital of Shihezi University, the Department of Nephrology at Shihezi People's Hospital, and the Langshen Hemodialysis Center.) in Shihezi City between April 2023 and April 2024. We collected data on demographic characteristics, cognitive impairment levels, sleep quality, independent living abilities, serum levels of  $\alpha$ -Klotho,  $\beta$ -Klotho, FGF-23, and other common laboratory indicators. Cognitive function was assessed with the Montreal Cognitive Assessment (MoCA), sleep quality was evaluated with the Athens Insomnia Scale (AIS-8), and independent living ability was assessed using the Functional Activities Questionnaire (FAQ). Serum levels of  $\alpha$ -Klotho,  $\beta$ -Klotho, and FGF-23 were measured by the Elisa method. Univariate and multivariate logistic regression analyses were performed to identify influencing factors, which were validated for their predictive value on cognitive impairment using the Receiver Operating Characteristic (ROC) curve. A nomogram was subsequently plotted. **Results** A total of 276 MHD patients were surveyed, revealing a cognitive impairment incidence rate of 76.4% (211/276). Among these, 145 patients had mild cognitive impairment and 66 patients had moderate cognitive impairment. Nearly half of the patients exhibited suspected insomnia (21.4%) or confirmed insomnia (25.4%). Among the patients studied, 14.9% (41 out of 276) lacked the ability to live independently. The multivariate Logistic regression analysis indicated that age ( $OR=1.038$ ,  $95\%CI=1.004-1.072$ ) and sleep disorders ( $OR=1.179$ ,  $95\%CI=1.051-1.322$ ) were risk factors for cognitive impairment in MHD patients. High serum  $\alpha$ -Klotho levels ( $OR=0.996$ ,  $95\%CI=0.994-0.998$ ), high serum  $\beta$ -Klotho levels ( $OR=0.750$ ,  $95\%CI=0.661-0.852$ ), and higher years of education ( $OR=0.800$ ,  $95\%CI=0.699-0.915$ ) were protective factors. The area under the ROC curve (AUC) showed that Age (AUC=0.732,  $95\%CI=0.667-0.797$ ), sleep disorder (AUC=0.710,  $95\%CI=0.638-0.783$ ),  $\alpha$ -Klotho (AUC=0.774,  $95\%CI=0.709-0.839$ ),  $\beta$ -Klotho (AUC=0.741,  $95\%CI=0.663-0.819$ ) and years of education (AUC=0.718,  $95\%CI=0.647-0.789$ ) had predictive value for cognitive impairment in MHD patients. The combination of age, sleep disorder, serum  $\alpha$ -Klotho, serum  $\beta$ -Klotho and years of education ( $P=-0.004 \times \alpha\text{-Klotho}-0.287 \times \beta\text{-Klotho}+0.370 \times \text{age}-0.223 \times \text{years of education}+0.165 \times \text{AIS-8 score}+6.658$ ) predicted the occurrence of MHD. The AUC of cognitive impairment was 0.894 ( $95\%CI=0.851-0.937$ ,  $P<0.001$ ), the sensitivity was 82.9%, and the specificity was 78.5%. **Conclusion** The prevalence of cognitive impairment among maintenance hemodialysis (MHD) patients is substantially high, estimated at approximately 76%. Age, sleep disorders, years of education, and levels of  $\alpha$ -Klotho and  $\beta$ -Klotho are important influencing factors. Medical staff and patients' families should raise awareness of cognitive impairment, actively screen and intervene in key patients to improve their quality of life and reduce the burden on their families and society.

**【Key words】** Maintenance hemodialysis; Cognitive impairment;  $\alpha$ -Klotho;  $\beta$ -Klotho; Analysis of influencing factors; Multi center research

慢性肾脏病 (CKD) 因其高发病率和患病率, 现已成为全球范围内的严重公共卫生问题, 第六次中国慢性病及危险因素监测结果显示, 截至 2023 年中国 CKD 的患病率为 8.2%, 全国约有患者 1.32 亿人<sup>[1]</sup>, 需行维持性血液透析 (MHD) 的患者达 85.08 万人<sup>[2]</sup>。因 CKD 起病隐蔽, 估计未来 MHD 患者群体仍将持续增长。在 CKD 的早期阶段, 肾功能下降与认知障碍之间联系密切<sup>[3]</sup>, 随病情进展, 认知障碍的患病率可达 10%~40%<sup>[4]</sup>, 行 MHD 的患者认知障碍发病率显著高于一般人群, 既往研究表明, 这一比例可能高达 80%<sup>[5-7]</sup>。目前诊断认知障碍主要通过病史采集和体格检查, 并结合神经心理学测试完成<sup>[8]</sup>, 这一方法可靠

性较高, 但会受患者依从性、文化程度及对认知障碍诊断的羞耻感等因素影响, 且通常需神经内科医师协助, 短时间完成评估和诊断的难度较大。探究认知障碍可能的影响因素, 针对影响因素制订简便易行的预测模型可对认知障碍的快速评估和诊断提供帮助。

$\alpha$ -Klotho 与  $\beta$ -Klotho 属于同一蛋白质家族, 均可在血液及脑脊液中被检出,  $\alpha$ -Klotho 是一种多功能蛋白质, 可参与调节磷酸盐代谢<sup>[9]</sup>、细胞内信号传导通路<sup>[10]</sup>、预防神经退行性疾病<sup>[11]</sup>等多种生理功能。 $\beta$ -Klotho 的生理功能尚不明确, 针对其与认知障碍之间的相关性研究仍然较少。成纤维细胞生长因子 23 (FGF-23) 会损伤血管内皮及海马区神经元<sup>[12-13]</sup>, 正

常生理情况下, FGF-23 的表达被  $\alpha$ -Klotho 所抑制<sup>[14]</sup>, 但 MHD 患者常合并  $\alpha$ -Klotho 水平降低, 因此 MHD 患者可能存在高水平 FGF-23 表达, 从而影响患者认知功能。罹患认知障碍的患者通常会在记忆、语言、定向、视空间与执行能力等方面遭受不同程度的损害<sup>[15]</sup>, 严重影响日常生活独立性和治疗依从性, 加之我国人口基数大, CKD 患病率高, MHD 患者数量呈逐年增长趋势, 故早期预防、早期诊断对于改善患者生命质量, 减缓认知能力下降, 延长寿命, 减轻社会及患者家庭负担有着重要意义。目前针对 MHD 患者认知障碍的研究仍然较少, 影响因素尚不明确。因此本研究将收集 MHD 患者的认知障碍情况、近期睡眠情况、独立生活能力、 $\alpha$ -Klotho、 $\beta$ -Klotho、FGF-23 及其他易获得的临床指标, 分析上述指标与认知障碍的相关性, 为 MHD 患者认知障碍的早期发现和快速评估提供新思路。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

采用方便抽样, 选取 2023 年 4 月—2024 年 4 月在石河子市 3 家血透中心 (包括石河子大学第一附属医院肾病内科、石河子市人民医院肾病内科、朗肾血液透析中心) 行 MHD 的患者。纳入标准: 年龄  $\geq 18$  岁, 透析龄  $\geq 3$  个月, MHD 充分性达标 [单室尿素清除指数 (spKt/V)  $\geq 1.2$ ], 可配合且愿意接受认知功能测评的患者。排除标准: 受教育程度为小学以下、失明等无法完成量表的患者; 入选前 1 个月内有手术、脑外伤、严重感染的患者; 有肝性脑病、恶性肿瘤、精神疾病、脑出血、脑梗死、痴呆病史的患者。所有纳入患者签署知情同意书, 自愿加入研究项目。本研究符合赫尔辛基宣言, 已通过石河子大学第一附属医院伦理委员会批准 (编号: KJ2023-094-01)。

### 1.2 方法

1.2.1 认知障碍评估: 蒙特利尔认知量表 (MoCA) 灵敏度较高<sup>[16]</sup>, 对重度认知障碍的总体预测能力较强<sup>[17]</sup>。因此本研究选用 MoCA 评估患者的认知功能。MoCA 中确定了多个领域, 包括记忆、视觉空间能力、执行功能、语言、注意力、注意力、工作记忆以及对时间和地点的定位。受教育年限小于 12 年的被测对象将在总分上额外加 1 分, MoCA 总分为 0~30 分, 分数越低代表认知功能越差, 其中认知正常评分是  $\geq 26$  分, 轻度认知障碍为 18~25 分, 中度认知障碍为 10~17 分, 重度认知障碍为 10 分以下。

1.2.2 睡眠质量评估: 阿森斯失眠量表 (AIS-8) 是一项自评问卷, 共 8 个条目, 采用李克特 4 级评分法, 从无到严重分为别 0、1、2、3 分。AIS-8 总分为 0~24 分, 总分  $<4$  为无睡眠障碍, 总分在 4~6 分为可疑失眠, 总

分  $>6$  分为失眠<sup>[18]</sup>。

1.2.3 独立生活能力评估: 功能活动问卷 (FAQ) 是神经退行性疾病研究中常用的功能状态衡量标准<sup>[19]</sup>, 本研究通过 FAQ 评估患者在社区中的独立生活能力, FAQ 总分为 0~30 分, 分值越高表明障碍程度越重, 正常标准为  $<5$  分,  $\geq 5$  分为异常, 表示该患者在家庭和社区中不可能独立。

上述量表及问卷均由经过培训的医师在患者透析当日上机前在安静的房间中单独完成。

1.2.4 血液样本采集及指标检测: MHD 患者经禁食水 10 h 后, 于透析当日上机前统一采集静脉血 5 mL, 室温静置 10~20 min, 以 3 000 r/min 离心 20 min, 留取上清液置于冻存管, 于  $-80^{\circ}\text{C}$  冰箱冷藏, 统一解冻后, 通过酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测  $\alpha$ -Klotho、 $\beta$ -Klotho、FGF-23 水平, 所用试剂盒货号依次分别为 JL53590、JL33692、JL10444。试剂盒购自上海江莱生物科技有限公司, 遵循说明书检测。C 反应蛋白、红细胞、白细胞、血小板、血红蛋白、白蛋白、肌酐、尿素氮、尿酸、三酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、血钾、血钠、血氯、血钙、血镁、血磷、甲状旁腺素、铁蛋白、叶酸、维生素 B12、血清铁等常见临床指标于同时段送交本院检验科测定。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计学软件进行数据处理, 使用 K-S 检验变量是否服从正态分布, 服从正态分布的计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示, 组间比较采用单因素方差分析; 非正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示, 组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验。分类变量以相对数表示, 采用卡方检验进行比较。采用 Spearman 秩相关分析探究具有组间差异的因子与患者认知功能的相关性, 采用偏相关分析分析因子间是否互为桥梁变量。使用单因素和多因素 Logistic 回归分析筛选影响因素, 采用受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 验证影响因素对认知障碍的预测价值, 并计算 ROC 曲线下面积 (AUC)。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。根据多因素 Logistic 分析结果, 使用 R (版本 4.4.0) 绘制列线图。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

本研究共纳入 MHD 患者 276 例, 平均年龄为  $(54.2 \pm 13.6)$  岁, 透析龄中位数为 26 (12, 53) 月, 受教育年限中位数为 9 (9, 12) 年, 平均 BMI 为  $(22.9 \pm 3.5)$   $\text{kg/m}^2$ , 男性占 63.1% (174/276), 女性占 36.9% (102/276)。有 69.9% (193/276) 的患者合并高血压, 收缩压中位数为 137 (129, 148) mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 舒张压中位数为 81 (74, 89) mmHg。合并糖尿病的患者



占 26.4%(73/276),合并冠心病的患者占 21.4%(59/276),合并心力衰竭的患者有 8.7%(24/276),合并乙肝的患者占 10.9%(30/276)。MHD 患者认知障碍的发生率为 76.4%(211/276),其中轻度认知障碍(MoCA 得分 18~25 分)患者 145 例,中度认知障碍(MoCA 得分 10~17 分)患者 66 例,无重度认知障碍(MoCA 得分 <10 分)患者。无睡眠障碍、可疑失眠和失眠的比例分别为 53.3%(147/276)、21.4%(59/276)、25.4%(70/276)。无独立生活能力的患者占 14.9%(41/276)。

## 2.2 不同认知障碍情况患者临床资料分析

根据 MoCA 得分将研究对象分为认知正常组、轻度认知障碍组、中度认知障碍组,分别为 65、145、66 例。三组患者性别、透析龄、BMI、舒张压、FGF-23、C 反应蛋白、红细胞计数、白细胞计数、血小板计数、血红蛋白、白蛋白、肌酐、尿素氮、尿酸、总胆固醇、低密度脂蛋白、钾、钠、氯、钙、磷、甲状旁腺激素、铁蛋白、叶酸、维生素 B12、血清铁及高血压、糖尿病、冠心病、心力衰竭、乙肝的患病率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );三组患者年龄、受教育年限、睡眠障碍情况、独立生活能力异常情况、收缩压、 $\alpha$ -Klotho、 $\beta$ -Klotho、三酰甘油、高密度脂蛋白、血清镁比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

## 2.3 相关性分析

2.3.1 Spearman 秩相关分析显示:MHD 患者 MoCA 得分 $[20.88 \pm 4.97]$ 分与受教育年限及血清  $\alpha$ -Klotho、 $\beta$ -Klotho、FGF-23、高密度脂蛋白、镁水平呈正相关( $P<0.05$ ),与年龄、AIS-8 得分、FAQ 得分呈负相关( $P<0.05$ ),与三酰甘油水平及收缩压无相关性( $P>0.05$ ),见表 2。

2.3.2 偏相关分析显示:控制年龄不变,患者的 MoCA 得分仍与受教育年限及血清  $\alpha$ -Klotho、 $\beta$ -Klotho、高密度脂蛋白、镁水平呈正相关( $P<0.05$ ),与年龄、AIS-8 得分、FAQ 得分呈负相关( $P<0.05$ ),与 FGF-23 无相关性( $P>0.05$ )。控制  $\alpha$ -Klotho 不变,患者的 MoCA 得分与血清高密度脂蛋白水平、血清镁水平、FGF-23 无相关性( $P>0.05$ )。控制  $\beta$ -Klotho 不变,患者 MoCA 得分与血清镁水平、FGF-23 无相关性( $P>0.05$ )。根据偏相关分析结果,考虑 FGF-23、高密度脂蛋白、镁与患者 MoCA 得分无线性相关性, $\alpha$ -Klotho 可能是三变量的桥梁变量,见表 3。

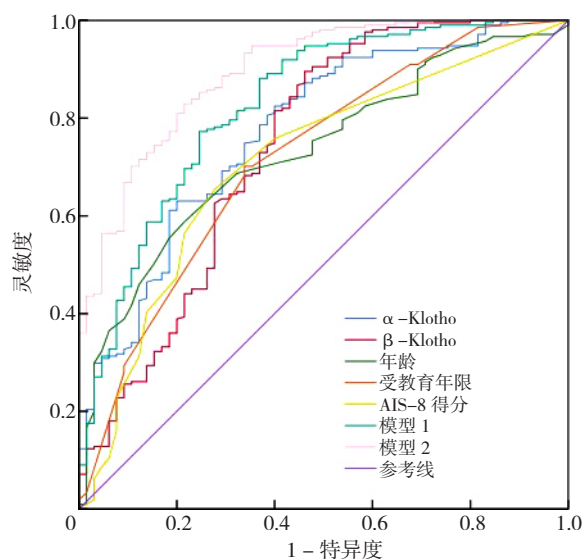
## 2.4 Logistic 回归分析

以 MHD 患者是否发生认知障碍为因变量(赋值:无认知障碍=0,有认知障碍=1),以年龄、受教育年限、AIS-8 得分、FAQ 得分、 $\alpha$ -Klotho、 $\beta$ -Klotho 为自变量分别进行单因素 Logistic 回归分析,结果显示,年龄、受教育年限、AIS-8 得分、FAQ 得分、 $\alpha$ -Klotho、 $\beta$ -Klotho

是 MHD 患者认知情况的影响因素( $P<0.05$ ),见表 4。进一步行多因素 Logistic 回归分析结果显示,年龄大、AIS-8 得分高是 MHD 患者发生认知障碍的危险因素,受教育年限高、高水平血清  $\alpha$ -Klotho 和高水平血清  $\beta$ -Klotho 是患者发生认知障碍的保护因素( $P<0.05$ ),见表 5。

## 2.5 相关指标对 MHD 患者发生认知障碍的预测价值

绘制血清  $\alpha$ -Klotho、血清  $\beta$ -Klotho、年龄、受教育年限、AIS-8 得分预测 MHD 患者认知障碍发生情况的 ROC 曲线,结果显示,血清  $\alpha$ -Klotho 预测的 AUC 为 0.774(95%CI=0.709-0.839,  $P<0.001$ ),最佳截断值为 659.48  $\mu$ g/L(灵敏度 63.0%,特异度 80.0%); $\beta$ -Klotho 预测的 AUC 为 0.741(95%CI=0.663-0.819,  $P<0.001$ ),最佳截断值为 10.94  $\mu$ g/L(灵敏度 89.6%,特异度 53.8%)。 $\alpha$ -Klotho 与  $\beta$ -Klotho 联合预测时的 AUC 为 0.827(95%CI=0.766-0.887,  $P<0.001$ ),灵敏度为 77.3%,特异度为 75.4%。血清  $\alpha$ -Klotho、血清  $\beta$ -Klotho、年龄、受教育年限、AIS-8 得分联合预测的 AUC 为 0.894(95%CI=0.851-0.937,  $P<0.001$ ),灵敏度为 82.9%,特异度为 78.5%,见表 6、图 1。



注: AIS-8=阿森斯失眠量表;模型 1 为  $\alpha$ -Klotho 和  $\beta$ -Klotho 联合分析( $P=-0.005 \times \alpha\text{-Klotho}-0.040 \times \beta\text{-Klotho}+6.490$ );模型 2 为  $\alpha$ -Klotho、 $\beta$ -Klotho、年龄、受教育年限、AIS-8 得分联合分析( $P=-0.004 \times \alpha\text{-Klotho}-0.287 \times \beta\text{-Klotho}+0.370 \times \text{年龄}-0.223 \times \text{受教育年限}+0.165 \times \text{AIS-8 得分}+6.658$ );。

图 1 不同指标预测 MHD 患者发生认知障碍的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curves for various indicators predicting cognitive impairment in patients undergoing maintenance hemodialysis

## 2.6 列线图预测模型

利用 R 软件基于多因素 Logistic 回归分析结果所得影响因素绘制列线图预测模型。首先对各影响因素进行评分,分别是血清  $\alpha$ -Klotho 水平、血清  $\beta$ -Klotho 水平、

表 1 不同认知功能组间临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical data between different cognitive function groups

组别	例数	性别 [例 (%) ]		年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	受教育年限 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , 年 ]	透析龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 月)	高血压 [ 例 (%) ]	糖尿病 [ 例 (%) ]	冠心病 [ 例 (%) ]	心力衰竭 [ 例 (%) ]	乙肝 [ 例 (%) ]
		男	女								
认知正常组	65	45 (69.2)	20 (30.8)	46.3 ± 11.6	12 (9, 15)	20 (12, 58)	49 (75.4)	20 (30.8)	14 (21.5)	3 (4.6)	9 (13.8)
轻度认知障碍组	145	88 (60.7)	57 (39.3)	53.4 ± 12.7	9 (9, 12)	31 (15, 60)	105 (72.4)	37 (25.5)	36 (24.8)	16 (11.0)	16 (11.0)
中度认知障碍组	66	41 (62.1)	25 (37.9)	63.6 ± 12.0	9 (6, 9)	24 (12, 48)	39 (59.1)	16 (24.2)	9 (13.6)	5 (7.6)	5 (7.6)
检验统计量值		1.437 <sup>b</sup>		33.078 <sup>a</sup>	46.652	4.607 <sup>a</sup>	5.032 <sup>b</sup>	0.854 <sup>b</sup>	3.381 <sup>b</sup>	2.466 <sup>b</sup>	1.338 <sup>b</sup>
P 值		0.487		<0.001	<0.001	0.100	0.081	0.653	0.184	0.291	0.512

组别	睡眠障碍 [例 (%) ]			独立生活能力异常 [ 例 (%) ]	收缩压 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , mmHg ]	舒张压 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , mmHg ]	α-Klotho [ $M(P_{25}, P_{75})$ , μg/L ]	β-Klotho [ $M(P_{25}, P_{75})$ , μg/L ]
	无失眠	可疑失眠	失眠					
认知正常组	52 (80.0)	6 (9.2)	7 (10.8)	2 (3.1)	134 (127, 144)	80 (77, 89)	832.09 (665.71, 995.51)	11.16 (7.37, 14.27)
轻度认知障碍组	74 (51.0)	38 (26.2)	33 (22.8)	11 (7.6)	140 (132, 148)	81 (74, 88)	635.21 (560.01, 763.12)	8.03 (6.21, 9.62)
中度认知障碍组	21 (31.8)	15 (22.7)	30 (45.5)	28 (42.4)	137 (131, 151)	80 (69, 90)	496.40 (389.82, 601.61)	6.63 (5.31, 7.91)
检验统计量值		37.034 <sup>b</sup>		52.847 <sup>b</sup>	9.215	1.721	74.145	47.490
P 值		<0.001		<0.001	0.010	0.423	<0.001	<0.001

组别	FGF-23 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , μg/L ]		C 反应蛋白 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , mg/L ]		白细胞计数 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , × 10 <sup>9</sup> /L ]		红细胞计数 ( $\bar{x} \pm s$ , × 10 <sup>12</sup> /L)		血小板计数 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , × 10 <sup>9</sup> /L ]		血红蛋白 ( $\bar{x} \pm s$ , × 10 <sup>12</sup> /L)		白蛋白 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , g/L ]	
认知正常组	99.62 (57.35, 167.55)		3.88 (2.27, 8.79)		7.04 (5.50, 8.20)		3.71 ± 0.69		204 (169, 257)		110.25 ± 19.93		42.90 (39.55, 46.00)	
轻度认知障碍组	97.37 (43.84, 147.72)		5.29 (2.24, 10.09)		6.57 (5.24, 8.01)		3.69 ± 0.71		185 (159, 246)		109.81 ± 21.42		42.70 (39.60, 45.15)	
中度认知障碍组	79.32 (35.88, 131.25)		7.03 (3.58, 12.21)		6.81 (4.87, 8.52)		3.69 ± 0.77		196 (162, 258)		109.65 ± 23.93		42.35 (39.40, 44.32)	
检验统计量值	2.702		5.301		0.455		0.009 <sup>a</sup>		3.874		0.014 <sup>a</sup>		2.208	
P 值	0.259		0.071		0.797		0.991		0.144		0.987		0.332	

组别	肌酐 ( $\bar{x} \pm s$ , μmol/L)		尿素氮 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , mmol/L ]		尿酸 ( $\bar{x} \pm s$ , μmol/L)		三酰甘油 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , mmol/L ]		总胆固醇 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , mmol/L ]		低密度脂蛋白 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , mmol/L ]		高密度脂蛋白 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , mmol/L ]	
认知正常组	893.49 ± 322.12		21.59 (17.34, 26.32)		382.03 ± 120.52		1.85 (1.03, 2.12)		4.00 (3.34, 4.56)		2.48 (1.89, 2.75)		1.03 (0.81, 1.24)	
轻度认知障碍组	872.07 ± 288.09		23.16 (18.20, 27.84)		383.62 ± 101.54		1.93 (1.64, 2.35)		4.14 (3.27, 4.79)		2.33 (1.91, 2.74)		0.94 (0.81, 1.18)	
中度认知障碍组	784.67 ± 258.18		22.04 (18.8, 27.53)		369.47 ± 108.66		1.93 (1.26, 2.91)		4.32 (3.47, 4.99)		2.36 (1.88, 2.76)		0.90 (0.80, 1.06)	
检验统计量值	2.767 <sup>a</sup>		1.005		0.407 <sup>a</sup>		6.156		1.409		0.400		6.624	
P 值	0.065		0.605		0.666		0.046		0.494		0.819		0.036	

组别	钾 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , mmol/L ]		钠 ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)		氯 ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)		钙 ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)		镁 ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)		磷 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , mmol/L ]		BMI ( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	
认知正常组	4.65 (4.23, 5.21)		139.89 ± 3.58		98.71 ± 3.69		2.15 ± 0.18		1.08 ± 0.13		1.66 (1.28, 2.19)		23.6 ± 3.4	
轻度认知障碍组	4.60 (4.10, 5.26)		140.04 ± 4.24		99.42 ± 3.95		2.13 ± 0.20		1.05 ± 0.16		1.66 (1.40, 2.01)		22.8 ± 3.5	
中度认知障碍组	4.49 (3.99, 4.91)		140.39 ± 3.77		98.87 ± 3.78		2.12 ± 0.17		1.02 ± 0.14		1.61 (1.39, 1.91)		22.6 ± 3.7	
检验统计量值	3.689		2.683 <sup>a</sup>		0.935 <sup>a</sup>		0.244 <sup>a</sup>		3.246 <sup>a</sup>		0.782		1.554 <sup>a</sup>	
P 值	0.158		0.070		0.394		0.784		0.040		0.676		0.213	

组别	甲状旁腺激素 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , ng/L ]		铁蛋白 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , μg/L ]		叶酸 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , nmol/L ]		维生素 B12 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , ng/L ]		血清铁 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , μmol/L ]	
认知正常组	337.20 (170.60, 439.05)		195.70 (73.79, 459.90)		17.09 (12.22, 29.90)		555.20 (421.05, 789.75)		11.60 (9.18, 15.14)	
轻度认知障碍组	268.86 (166.90, 423.00)		197.30 (73.03, 365.5)		14.18 (10.06, 20.98)		514.70 (365.55, 689.65)		10.38 (7.09, 14.37)	
中度认知障碍组	247.20 (146.70, 390.40)		212.60 (133.95, 426.62)		14.91 (11.39, 24.01)		478.60 (381, 636.80)		11.56 (8.63, 17.47)	
检验统计量值	2.581		3.393		5.179		2.046		4.815	
P 值	0.275		0.183		0.075		0.360		0.090	

注: <sup>a</sup> 表示  $F$  值, <sup>b</sup> 表示  $\chi^2$  值, 余检验统计量值为  $H$  值; FGF-23= 成纤维细胞生长因子 23; 1 mmHg=0.133 kPa。

AIS-8 评分、年龄和受教育年限, 将各项评分相加得总分, 总分所对应的认知障碍风险值为模型预测认知障碍发生的概率, 见图 2。

### 3 讨论

本研究是一项多中心横断面调查, 选用的 MoCA 原版为英语版。近年来研究指出, MoCA 最初建议的截断

表2 MHD患者MoCA得分与临床指标的Spearman秩相关分析

Table 2 Spearman correlation analysis of MoCA score and clinical indicators in patients on maintenance hemodialysis

项目	$r_s$ 值	$P$ 值
年龄	-0.485	<0.001
受教育年限	0.429	<0.001
收缩压	-0.111	0.066
AIS-8得分	-0.412	<0.001
FAQ得分	-0.424	<0.001
$\alpha$ -Klotho	0.557	<0.001
$\beta$ -Klotho	0.423	<0.001
FGF-23	0.124	0.039
三酰甘油	-0.001	0.990
高密度脂蛋白	0.162	0.007
镁	0.178	0.003

注: AIS-8= 阿森斯失眠量表, FAQ= 功能活动问卷。

表3 MHD患者MoCA得分与临床指标的偏相关性分析

Table 3 Partial correlation analysis of MoCA score and clinical indicators in patients on maintenance hemodialysis

项目	控制年龄		控制 $\alpha$ -Klotho		控制 $\beta$ -Klotho	
	$r$ 值	$P$ 值	$r$ 值	$P$ 值	$r$ 值	$P$ 值
年龄	—	—	-0.459	<0.001	-0.466	<0.001
受教育年限	0.273	<0.001	0.446	<0.001	0.396	<0.001
AIS-8得分	-0.359	<0.001	-0.396	<0.001	-0.408	<0.001
FAQ得分	-0.313	<0.001	-0.385	<0.001	-0.428	<0.001
$\alpha$ -Klotho	0.509	<0.001	—	—	0.450	<0.001
$\beta$ -Klotho	0.435	<0.001	0.344	<0.001	—	—
FGF-23	0.045	0.457	0.038	0.526	0.039	0.524
高密度脂蛋白	0.210	<0.001	0.103	0.089	0.178	0.003
镁	0.145	0.016	0.066	0.274	0.096	0.111

注: —表示无此数据。

表4 MHD患者发生认知障碍影响因素的单因素 Logistic 回归分析

Table 4 Univariate unconditional Logistic regression analysis of the influencing factors of cognitive impairment in maintenance hemodialysis patients

相关因素	$B$	$SE$	Wald $\chi^2$ 值	$P$ 值	OR 值 (95%CI)
年龄	0.062	0.012	25.215	0.000	1.063 (1.038~1.089)
受教育年限	-0.272	0.051	28.724	0.000	0.762 (0.689~0.841)
AIS-8得分	0.214	0.051	17.908	0.000	1.239 (1.122~1.368)
FAQ得分	0.266	0.093	8.171	0.004	1.304 (1.087~1.565)
$\alpha$ -Klotho	-0.005	0.001	35.592	0.000	0.995 (0.994~0.997)
$\beta$ -Klotho	-0.336	0.052	41.785	0.000	0.714 (0.645~0.791)

值为 26/30, 可能会导致假阳性率升高<sup>[20]</sup>。另有研究显示, 对 MHD 患者使用 MoCA 评估认知功能时, 如果选取 23.5 分作为截断值, 灵敏度约为 99%, 特异性约为 74%<sup>[21]</sup>, 其灵敏度和特异性均高于原版截断值<sup>[22]</sup>。然而, 本土化 MoCA 的最佳截断值研究较少, 因此本研究仍采用 26 分作为截断值。在此标准下, 本研究发

表5 MHD患者发生认知障碍影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 5 Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors of cognitive impairment in maintenance hemodialysis patients

相关因素	$B$	$SE$	Wald $\chi^2$ 值	$P$ 值	OR 值 (95%CI)
年龄	0.037	0.017	4.954	0.026	1.038 (1.004~1.072)
受教育年限	-0.223	0.069	10.568	0.001	0.800 (0.699~0.915)
AIS-8得分	0.164	0.059	7.865	0.005	1.179 (1.051~1.322)
FAQ得分	0.004	0.104	0.001	0.973	1.004 (0.819~1.229)
$\alpha$ -Klotho	-0.004	0.001	18.596	0.000	0.996 (0.994~0.998)
$\beta$ -Klotho	-0.287	0.065	19.785	0.000	0.750 (0.661~0.852)

表6 不同指标对 MHD 患者发生认知障碍的预测价值

Table 6 The predictive value of different indexes for cognitive impairment in maintenance hemodialysis patients

指标	AUC	95%CI	灵敏度 (%)	特异度 (%)	最佳截断值	$P$ 值
$\alpha$ -Klotho	0.774	0.709~0.839	63.0	80.0	659.48 $\mu$ g/L	<0.001
$\beta$ -Klotho	0.741	0.663~0.819	89.6	53.8	10.94 $\mu$ g/L	<0.001
年龄	0.732	0.667~0.797	58.8	78.5	54.5	<0.001
受教育年限	0.718	0.647~0.789	70.1	66.2	10.5	<0.001
AIS-8得分	0.710	0.638~0.783	65.4	72.3	2.5	<0.001
模型 1	0.827	0.851~0.937	77.3	75.4	—	<0.001
模型 2	0.894	0.766~0.887	82.9	78.5	—	<0.001

注: 模型 1 为  $\alpha$ -Klotho 和  $\beta$ -Klotho 联合分析 ( $P=-0.005 \times \alpha$ -Klotho-0.040  $\times \beta$ -Klotho+6.490); 模型 2 为  $\alpha$ -Klotho、 $\beta$ -Klotho、年龄、受教育年限、AIS-8 得分联合分析 ( $P=-0.004 \times \alpha$ -Klotho-0.287  $\times \beta$ -Klotho+0.370  $\times$  年龄-0.223  $\times$  受教育年限+0.165  $\times$  AIS-8 得分+6.658); 方程中  $P$  为患者发生认知障碍的概率值。

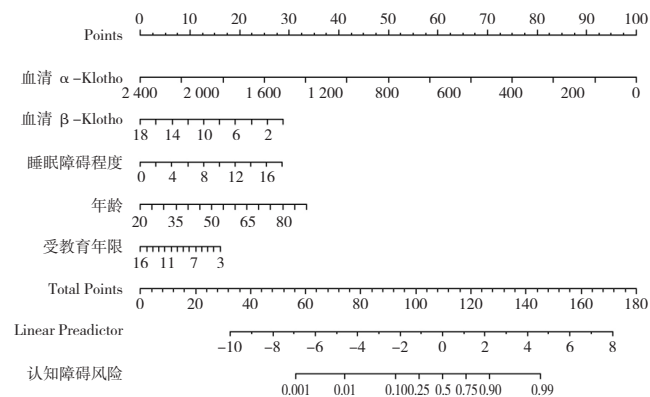


图2 MHD患者认知障碍发生风险的列线图预测模型

Figure 2 Nomogram prediction model for cognitive impairment in patients undergoing maintenance hemodialysis

参与调查的 MHD 患者认知障碍患病率为 76.4%。美国研究报告的最高患病率为 87%<sup>[7]</sup>, 我国西南部的一项研究报告患病率为 80%<sup>[23]</sup>, 本研究结果略低于上述研究。随着年龄增长, 各项身体机能会逐渐衰退, 我国老年人的认知障碍患病率为 15.5%<sup>[24]</sup>, 在年龄 >55 岁的非 MHD 患者中, 认知障碍患病率为 36.2%<sup>[25]</sup>。因此, 年龄成为患者认知障碍的一个重要风险因素。在本研究中, 纳入的 MHD 患者平均年龄为 54 岁, 相较上述研究纳入的患者普遍年轻, 但其认知障碍患病率显著高于



一般老年人和非透析 CKD 老年患者。这一结果表明, MHD 患者的认知障碍发生并非单纯由于衰老所致。同时, 本研究也发现受教育年限是 MHD 患者发生认知障碍的影响因素之一, 这可能是由于受教育年限影响患者对于问卷内容的理解, 从而影响得分, 本研究所纳入患者普遍受教育程度不高, 因此使用 MoCA 筛查 MHD 患者这一特定群体可能需要进一步研究, 选择更合适的截断值。

MHD 患者普遍存在睡眠质量差的现象。参与研究的患者中, 25.4% 存在失眠, 21.4% 存在可疑失眠。这与既往研究中 MHD 患者高睡眠障碍患病率的结果相符<sup>[5]</sup>。睡眠障碍可能导致患者记忆功能和专注力下降, 从而影响 MoCA 得分。另一项研究表明, 睡眠障碍与全因痴呆和神经退行性疾病相关<sup>[26]</sup>, 认知障碍患者的睡眠障碍发病率也高于一般人群<sup>[27]</sup>。因此, 睡眠障碍和认知障碍可能存在相互影响。本研究确定睡眠障碍是患者认知障碍的危险因素。存在焦虑、抑郁状态及不安腿综合征等并发症的患者同样睡眠质量较差, 更易出现睡眠障碍。因此, 关注患者情绪状态, 控制透析并发症, 并在必要时给予药物改善睡眠, 可能有助于降低认知障碍发病率, 改善远期预后。

本研究发现,  $\beta$ -Klotho 和  $\beta$ -Klotho 均为 MHD 患者认知功能的保护因素, 且两者之间不互为桥梁变量, 这表明二者是独立的保护因素, 通过不同机制保护患者的认知功能。 $\alpha$ -Klotho 和  $\beta$ -Klotho 同属于 Klotho 蛋白质家族, 参与多种生理功能<sup>[9-11]</sup>。 $\alpha$ -Klotho 主要表达于肾小管, 也广泛存在于大脑脉络丛、胰腺、血管和皮肤等部位。最近的一项研究表明,  $\alpha$ -Klotho 在外周循环血细胞中也有表达<sup>[28]</sup>。 $\alpha$ -Klotho 缺陷与多种中枢神经系统病变相关, 包括髓鞘减退、突触丢失和行为障碍, 并可能最终导致认知损害<sup>[29]</sup>。其表达和循环水平随着慢性肾脏病逐期进展而下降<sup>[30]</sup>, 这可能是 MHD 患者认知障碍患病率普遍高于非透析 CKD 患者的原因之一。此外,  $\alpha$ -Klotho 可通过  $\alpha$ -Klotho/FGF-23 轴调节钙磷代谢, 并在慢性肾脏病的发展中发挥重要作用。在正常情况下, FGF-23 的表达被  $\alpha$ -Klotho 抑制<sup>[14]</sup>, 而 MHD 患者通常伴随低  $\alpha$ -Klotho 表达, 因此 FGF-23 水平较高。FGF-23 会损伤血管内皮, 并对海马区神经元产生影响, 最终影响记忆功能<sup>[12-13]</sup>。然而, 本研究检测了患者的 FGF-23 水平, 发现其并非 MHD 患者认知障碍的风险因素,  $\alpha$ -Klotho 的保护作用可能不是通过  $\alpha$ -Klotho/FGF-23 轴介导的, 其具体机制有待进一步研究。 $\beta$ -Klotho 主要在肝脏表达, 也存在于肾脏、肠道和脾脏中<sup>[31]</sup>, 通过调控成纤维生长因子 21 (FGF-21) 发挥一定的生理作用<sup>[32]</sup>。目前, 关于  $\beta$ -Klotho 与 CKD、MHD 及认知障碍的研究较少, 尚不明确其通

过何种机制影响患者的认知功能, 因此, 围绕其上下游因子与认知障碍的相关性进行研究可能是一个合适的方向。

认知障碍是 MHD 患者的常见并发症之一, 严重影响患者生活质量、知情决策和治疗依从性。既往研究发现, 认知障碍是 MHD 患者死亡的独立危险因素<sup>[33]</sup>, 且低 MoCA 得分与自杀意念存在相关性<sup>[34]</sup>。因此, 早期识别和干预对降低 MHD 患者认知障碍发病风险尤为重要, 通过分析认知障碍的影响因素, 制订可靠的预测模型可能有助于快速评估和早期诊断。本研究根据年龄、受教育年限、AIS-8 评分、血清  $\alpha$ -Klotho 水平和血清  $\beta$ -Klotho 水平绘制了列线图预测模型, ROC 曲线结果证明上述因子对于 MHD 患者认知障碍的发生具有一定预测价值。列线图预测模型通常用于预测癌症预后, 应用于预测认知障碍风险的研究较少, 因此仍需大量病例验证预测模型的准确性。此外, 既往研究表明给予外源性  $\alpha$ -Klotho 可以改善小鼠和恒河猴的认知功能<sup>[35-36]</sup>, 因此通过外源性补充  $\alpha$ -Klotho 和  $\beta$ -Klotho 蛋白可能是一种有前景的治疗方案, 但当前对此缺乏研究, 其有效性和安全性尚不确定。另外, MHD 联合血液灌流可以降低患者的全因死亡率<sup>[37]</sup>, 并有效清除循环中的大分子毒素<sup>[38]</sup>。因此, 在制订 MHD 方案时, 应结合血液滤过和血液灌流, 提高透析充分性, 充分清除循环毒素, 以达到保护患者的认知功能目的。

综上所述, 本研究结果显示 MHD 患者认知障碍发生率为 76.4%。MHD 患者认知障碍的发生与年龄、睡眠障碍、受教育年限、 $\alpha$ -Klotho、 $\beta$ -Klotho 水平有关, 对于高龄且存在睡眠障碍的患者, 应积极进行评估和筛查, 并通过改善睡眠和营养干预等方法提升睡眠质量, 从而降低认知障碍及其他并发症的风险。外源性  $\alpha$ -Klotho 和  $\beta$ -Klotho 蛋白的干预可能具有改善认知功能和降低认知障碍风险的潜力, 但其有效性和安全性仍需大量研究加以验证。

本研究的局限性: 本研究为一项横断面调查, 要对认知障碍的相关影响因素作因果推断仍需要进一步研究; 纳入样本量较少, 样本量较少统计结果难免产生偏倚。

作者贡献: 丁梓峻提出主要研究目标、查阅文献、统计分析、完成论文的撰写及修改, 参与现场调查和数据收集; 周南男、罗星进行数据的收集与整理, 参与统计分析, 负责图、表的绘制与展示; 罗洁羽、郝文娟参与现场调查、数据收集、问卷录入与整理; 张春江、金鑫参与研究设计, 技术支持; 赵丹负责研究整体设计、质量控制、调查培训、论文的指导和审校, 对本文整体负责。

本文无利益冲突。

## 参考文献

- [1] WANG L M, XU X, ZHANG M, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: results from the sixth China chronic disease and risk factor surveillance [J]. *JAMA Intern Med*, 2023, 183 (4): 298–310. DOI: 10.1001/jamainternmed.2022.6817.
- [2] 梁耀先, 赵新菊, 韦洮. 中国血液透析行业发展调研报告 [J]. *中国血液净化*, 2024, 23 (5): 321–329.
- [3] CHEN D, XIAO C, XIAO W Y, et al. Prediction model for cognitive impairment in maintenance hemodialysis patients [J]. *BMC Neurol*, 2023, 23 (1): 367. DOI: 10.1186/s12883-023-03407-z.
- [4] DREW D A, WEINER D E, SARNAK M J. Cognitive impairment in CKD: pathophysiology, management, and prevention [J]. *Am J Kidney Dis*, 2019, 74 (6): 782–790. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.05.017.
- [5] KARAKIZLIS H, BOHL K, ZIEMEK J, et al. Assessment of cognitive impairment and related risk factors in hemodialysis patients [J]. *J Nephrol*, 2022, 35 (3): 931–942. DOI: 10.1007/s40620-021-01170-3.
- [6] MURRAY A M, TUPPER D E, KNOPMAN D S, et al. Cognitive impairment in hemodialysis patients is common [J]. *Neurology*, 2006, 67 (2): 216–223. DOI: 10.1212/01.wnl.0000225182.15532.40.
- [7] SARNAK M J, TIGHIOUART H, SCOTT T M, et al. Frequency of and risk factors for poor cognitive performance in hemodialysis patients [J]. *Neurology*, 2013, 80 (5): 471–480. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31827f0f7f.
- [8] PÉPIN M, FERREIRA A C, ARICI M, et al. Cognitive disorders in patients with chronic kidney disease: specificities of clinical assessment [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2021, 37 (suppl 2): ii23–ii32. DOI: 10.1093/ndt/gfab262.
- [9] QUARLES L D. Fibroblast growth factor 23 and  $\alpha$ -Klotho co-dependent and independent functions [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2019, 28 (1): 16–25. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000467.
- [10] LI S S, YU L X, HE A L, et al. Klotho inhibits unilateral ureteral obstruction-induced endothelial-to-mesenchymal transition via TGF- $\beta$ 1/Smad2/Snail1 signaling in mice [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 348. DOI: 10.3389/fphar.2019.00348.
- [11] PRUD'HOMME G J, KURT M, WANG Q H. Pathobiology of the klotho antiaging protein and therapeutic considerations [J]. *Front Aging*, 2022, 3: 931331. DOI: 10.3389/fragi.2022.931331.
- [12] LEIFHEIT-NESTLER M, HAFFNER D. Paracrine effects of FGF23 on the heart [J]. *Front Endocrinol*, 2018, 9: 278. DOI: 10.3389/fendo.2018.00278.
- [13] LASZCZYK A M, NETTLES D, POLLOCK T A, et al. FGF-23 deficiency impairs hippocampal-dependent cognitive function [J]. *eNeuro*, 2019, 6 (2): ENEURO.0469–ENEURO.0418.2019. DOI: 10.1523/ENEURO.0469–18.2019.
- [14] NEYRA J A, HU M C, MOE O W. Klotho in clinical nephrology: diagnostic and therapeutic implications [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2020, 16 (1): 162–176. DOI: 10.2215/CJN.02840320.
- [15] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®) [EB/OL]. (2013–05–22). [2024–08–01]. <https://doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596>.
- [16] PARAIZO M D E A, ALMEIDA A L, PIRES L A, et al. Montreal Cognitive Assessment (MoCA) screening mild cognitive impairment in patients with chronic kidney disease (CKD) pre-dialysis [J]. *J Bras Nefrol*, 2016, 38 (1): 31–41. DOI: 10.5935/0101-2800.20160006.
- [17] DREW D A, TIGHIOUART H, ROLLINS J, et al. Evaluation of screening tests for cognitive impairment in patients receiving maintenance hemodialysis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2020, 31 (4): 855–864. DOI: 10.1681/ASN.2019100988.
- [18] SOLDATOS C R, DIKEOS D G, PAPARRIGOPOULOS T J. Athens Insomnia Scale: validation of an instrument based on ICD-10 criteria [J]. *J Psychosom Res*, 2000, 48 (6): 555–560. DOI: 10.1016/s0022-3999(00)00095-7.
- [19] GONZÁLEZ D A, CLARK M J, GONZALES M M, et al. Brief report: an evaluation of item bias on the functional activities questionnaire [J]. *Arch Clin Neuropsychol*, 2023, 38 (2): 276–282. DOI: 10.1093/arclin/acac071.
- [20] CARSON N, LEACH L, MURPHY K J. A re-examination of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) cutoff scores [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2018, 33 (2): 379–388. DOI: 10.1002/gps.4756.
- [21] ANGERMANN S, BAUMANN M, STEUBL D, et al. Cognitive impairment in hemodialysis patients: implementation of cut-off values for the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) –test for feasible screening [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (10): e0184589. DOI: 10.1371/journal.pone.0184589.
- [22] 姚燕, 杨芳, 王丽娟, 等. 蒙特利尔认知评估量表在轻度认知功能障碍诊断中的应用 [J]. *吉林大学学报 (医学版)*, 2012, 38 (4): 730–735.
- [23] ROTONDI S, TARTAGLIONE L, PASQUALI M, et al. Association between cognitive impairment and malnutrition in hemodialysis patients: two sides of the same coin [J]. *Nutrients*, 2023, 15 (4): 813. DOI: 10.3390/nu15040813.
- [24] JIA L F, DU Y F, CHU L, et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study [J]. *Lancet Public Health*, 2020, 5 (12): e661–e671. DOI: 10.1016/S2468-2667(20)30185-7.
- [25] KEIL S A, SCHINDLER A G, WANG M X, et al. Longitudinal sleep patterns and cognitive impairment in older adults [J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6 (12): e2346006. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.46006.
- [26] YAFFE K, FALVEY C M, HOANG T. Connections between sleep and cognition in older adults [J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13 (10): 1017–1028. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70172-3.
- [27] MARTÍN-NÚÑEZ E, PÉREZ-CASTRO A, TAGUA V G, et al. Klotho expression in peripheral blood circulating cells is associated with vascular and systemic inflammation in atherosclerotic vascular disease [J]. *Sci Rep*, 2022, 12 (1): 8422. DOI: 10.1038/



s41598-022-12548-z.

- [ 28 ] ZHU L, STEIN L R, KIM D, et al. Klotho controls the brain-immune system interface in the choroid plexus [ J ]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115 ( 48 ) : E11388-E11396. DOI: 10.1073/pnas.1808609115.
- [ 29 ] KURO-O M. The Klotho proteins in health and disease [ J ]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15 ( 1 ) : 27-44. DOI: 10.1038/s41581-018-0078-3.
- [ 30 ] BUCHANAN S, COMBET E, STENVINKEL P, et al. Klotho, aging, and the failing kidney [ J ]. *Front Endocrinol*, 2020, 11: 560. DOI: 10.3389/fendo.2020.00560.
- [ 31 ] AN S J, MOHANTY J, TOME F, et al. Heparin is essential for optimal cell signaling by FGF21 and for regulation of  $\beta$  Klotho cellular stability [ J ]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, 120 ( 7 ) : e2219128120. DOI: 10.1073/pnas.2219128120.
- [ 32 ] ANGERMANN S, SCHIER J, BAUMANN M, et al. Cognitive impairment is associated with mortality in hemodialysis patients [ J ]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 66 ( 4 ) : 1529-1537. DOI: 10.3233/JAD-180767.
- [ 33 ] RICHARD-DEVANTOY S, BADILLO-AMBERG I, GREENWAY K T, et al. Low MoCA performances correlate with suicidal ideation in late-life depression [ J ]. *Psychiatry Res*, 2021, 301: 113957. DOI: 10.1016/j.psychres.2021.113957.
- [ 34 ] DUBAL D B, ZHU L, SANCHEZ P E, et al. Life extension factor klotho prevents mortality and enhances cognition in hAPP transgenic mice [ J ]. *J Neurosci*, 2015, 35 ( 6 ) : 2358-2371. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5791-12.2015.
- [ 35 ] CASTNER S A, GUPTA S, WANG D, et al. Longevity factor klotho enhances cognition in aged nonhuman Primates [ J ]. *Nat Aging*, 2023, 3 ( 8 ) : 931-937. DOI: 10.1038/s43587-023-00441-x.
- [ 36 ] 达静静, 孙月, 陈金春, 等. 血液灌流对维持性血液透析患者蛋白质能量消耗及长期预后的影响 [ J ]. *中华医学杂志*, 2023, 103 ( 8 ) : 559-565. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220925-02022.
- [ 37 ] WANG X Y, CHEN X H, TANG Y T, et al. The impact of hemodiafiltration on cognitive function in patients with end-stage renal disease [ J ]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 980658. DOI: 10.3389/fnins.2022.980658.
- [ 38 ] KOKURA Y, MOMOSAKI R. Prevalence of malnutrition assessed by the GLIM criteria and association with activities of daily living in older residents in an integrated facility for medical and long-term care [ J ]. *Nutrients*, 2022, 14 ( 17 ) : 3656. DOI: 10.3390/nu14173656.

( 收稿日期: 2024-09-10; 修回日期: 2024-12-16 )

( 本文编辑: 毛亚敏 )